

# Rituximab en el manejo de la artritis reumatoide refractaria a varios anti-TNF

GARCIA-MANZANARES A\*, MAYOR M\*, VELA P\*, SÁNCHEZ-PAYÁ J\*\*, PASCUAL E\*

\*Sección de Reumatología. \*\*Sección de Medicina Preventiva.

Hospital General Universitario de Alicante

Dr. Ángel García Manzanares - Sección de Reumatología - Hospital de Torrevieja - Ctra. CV-95, Partida La Ceñuela - 03186 Torrevieja - Alicante

✉ agmanzanares@torrevieja-salud.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir la experiencia clínica, respuesta terapéutica y efectos adversos del tratamiento con Rituximab en un grupo de pacientes con artritis reumatoide (AR), refractarios a fármacos anti-TNF.

**Material y métodos:** Se estudió un grupo de 7 pacientes con AR y enfermedad activa a pesar de tratamiento con al menos dos fármacos anti-TNF, a los cuales se administró rituximab como uso compasivo. Se evaluó el DAS28, VSG, PCR, índice articular y la capacidad funcional (HAQ), antes del tratamiento con rituximab y a lo largo de los diferentes ciclos.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes mostraron buena respuesta tras el tratamiento, consiguiendo un descenso significativo del DAS28

respecto al basal. Dos de los pacientes no presentaron cambios clínicamente relevantes. Se demostró una diferencia estadísticamente significativa en la media del DAS28 tras el primer ciclo ( $5.1 \pm 1.2$ ) respecto al basal ( $6.7 \pm 1.4$ ). Del mismo modo se objetiva un descenso mantenido de todos índices de actividad a lo largo de los diferentes ciclos. Tan sólo se observó como evento adverso significativo un caso de neumonía por Legionella.

**Conclusión:** El tratamiento con Rituximab se plantea como una alternativa terapéutica eficaz y segura en la AR refractaria que no responde al tratamiento previo con varios anti-TNF.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, Rituximab

## INTRODUCCIÓN

El empleo de tratamientos biológicos, concretamente los fármacos inhibidores del TNF- $\alpha$ , ha supuesto un cambio radical en el manejo de pacientes con AR refractaria a FAMES clásicos, tanto en su eficacia clínica superior, como en la rapidez de acción para el control de la actividad inflamatoria.

En la actualidad, el reto se plantea en aquellos pacientes que no responden, han presentado reacciones adversas graves o contraindicación a estos fármacos anti-TNF. En este sentido, existen ya disponibles para su uso clínico diferentes tratamientos biológicos, como rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) y Abatacept (proteína recombinante CTLA4Ig, bloqueante de la co-estimulación del linfocito T con la célula presentadora de antígeno-CPA). Además, están surgiendo otros como Toci-

lizumab (anticuerpo humanizado anti receptor de IL-6)<sup>5,6</sup> o Belimumab (anticuerpo monoclonal anti-proteína estimuladora del linfocito B)<sup>7</sup>, que en breve ampliarán aún más el campo de posibilidades.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido selectivamente contra los linfocitos B CD20 positivos, produciendo una depleción duradera de éstos a través de varios mecanismos. No afecta, por lo tanto, a las células pluripotenciales, células pro-B o células plasmáticas. De esta manera, rituximab puede interrumpir una serie de importantes acontecimientos en la patogenia del proceso inflamatorio debido a las múltiples acciones en las que están implicados los linfocitos B, como la función de célula presentadora de antígeno (CPA) o la producción de anticuerpos y citoquinas.

Actualmente disponemos de evidencia en ensayos clínicos controlados de que

rituximab es un tratamiento efectivo en pacientes con AR frente a metotrexato<sup>1,4</sup>. Recientemente ha sido aprobada en España la indicación para su uso en el tratamiento de pacientes refractarios a FAMES en los que se haya ensayado sin éxito al menos un fármaco anti-TNF. Queda por conocer cuál es la experiencia clínica real en las unidades de reumatología, especialmente con aquellos pacientes refractarios a varios anti-TNF. Por otra parte, se desconoce si rituximab puede ser un tratamiento de primera elección más eficaz que el uso de otro anti-TNF en pacientes refractarios.

## OBJETIVO

En este trabajo se analiza cuál ha sido la experiencia clínica en el Hospital General de Alicante con el uso de este fármaco en un grupo de 7 pacientes con AR refractaria a varios anti-TNF. Estos pacientes fueron tratados con rituximab como uso compasi-

TABLA 1

## CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

	Sexo	Edad	AR	Años evol.	FAMEs previos	Biológicos previos	DAS 28	Dosis Rituximab	Ciclos	Tratamiento concomitante
1	♀	61	FR (+), PPC (+) Erosiva, Nodular	29	ORO, MTX, CLQ, LEF	ETN, ADA, IFM	6,91	2x1g	3	AINEs, Prednisona (d. bajas), HCQ
2	♀	53	FR (-)	8	ORO, MTX LEF, CSA	IFM, ETN, ANAKINRA, ADA	7,1	2x1g	1	AINEs, PRED (db), LEF
3	♂	44	FR (+)	5	MTX, LEF	IFM, ETN, ADA, ANAKINRA	7,22	2x1g	4	LEF
4	♀	65	FR (+), PPC (+) Erosiva	11	MTX, HCQ, ORO, AZT, SSZ, LEF, CSA, TACROLIMUS	ETN, IFM	6,76	2x1g	5	AINEs, PRED (db), CFA i.v. (1 dosis)
5	♀	76	FR (+), PPC (-) Erosiva, SAF Sd Sjögren 2°	16	MTX, CLQ, LEF	IFM, ETN ANAKINRA	5,88	2x1g	2	PRED (db), MTX
6	♀	60	FR (+), Linfoma de mama	4	MTX, LEF, ORO SSZ	IFM	4	4x375mg/m <sup>2</sup> 2x1g	1 3	PRED (db)
7	♀	45	FR (+), Nodular	4	MTX, LEF	IFM, ETN	6,38	2x1g	1	PRED (db), LEF

vo durante un período prolongado, la mayoría con varios ciclos de tratamiento.

En el estudio se analiza la respuesta terapéutica conseguida con el empleo de rituximab a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento administrados, así como los efectos adversos que han surgido derivados de su uso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Fueron incluidos en este estudio siete pacientes con AR que recibieron tratamiento con rituximab entre Julio de 2004 y Diciembre de 2006. Todos ellos habían recibido previamente al menos dos fármacos anti-TNF, a pesar de lo cual presentaban una actividad inflamatoria no controlada y/o habían sufrido reacciones adversas severas al tratamiento. Tres de los pacientes incluidos también habían sido tratados sin éxito con el inhibidor de la IL-1 (Anakinra).

En el estudio se incluye el caso de una paciente con AR (paciente 6) en la que se había indicado rituximab tras haber desarrollado un linfoma de mama durante el tratamiento con infliximab. Tras el inicio de rituximab, la enfermedad neoplásica se controló satisfactoriamente.

En la tabla 1, se resumen las características basales de los pacientes incluidos en

el estudio, datos clínicos correspondientes a su enfermedad, tratamientos previos e índice de actividad (DAS28) previo al inicio de rituximab. También se recoge el número de ciclos administrados, así como el uso de FAMEs y otros fármacos concomitantes durante el tratamiento. Los pacientes que seguían tratamiento corticoideo oral mantuvieron dosis bajas de prednisona (<10 mg/día).

### Administración del tratamiento

Para el tratamiento se siguió el protocolo de administración de dos infusiones intravenosas de 1 gramo de rituximab separadas con un intervalo de 15 días. La mayoría de pacientes no recibieron pre-medicación con otros fármacos durante la infusión. Todos los pacientes recibieron uno o varios ciclos de tratamiento siguiendo este esquema, habitualmente cada 6 meses, dependiendo de la respuesta terapéutica alcanzada. La paciente con linfoma de mama recibió un primer ciclo de 4 infusiones de 375 mg/m<sup>2</sup>, que se corresponde al diseño aprobado para el tratamiento de linfomas. El resto de ciclos administrados a esta paciente siguió el esquema habitual para el tratamiento de la AR.

El tratamiento con rituximab fue administrado previo consentimiento informado

por parte del paciente, y la aprobación por parte del Ministerio de Sanidad como fármaco para uso compasivo.

### Evaluación clínica

En todos los pacientes se recogieron de forma estandarizada diferentes datos clínicos y analíticos, previo al inicio del tratamiento (situación basal) y a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento administrados. Para la evaluación de la actividad inflamatoria fueron considerados el DAS28, VSG, PCR, e índice de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento articular ACR e índice de 28 articulaciones), así como la capacidad funcional (HAQ).

### Análisis estadístico

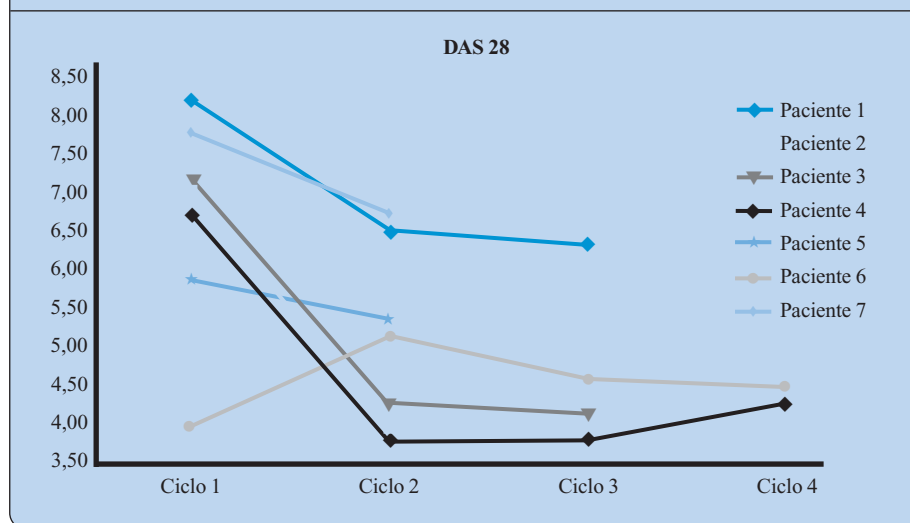
Para verificar el tipo de distribución de las variables se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y dado que éstas seguían una distribución paramétrica, para su descripción se ha utilizado la media y la desviación estándar (Media  $\pm$  DE). Para la comparación de dos momentos en el tiempo se utilizó el test de T-Student para datos apareados. El análisis estadístico se realizó empleando el paquete informático SPSS v12.

## RESULTADOS

El grupo estudiado se compone de 6 muje-

FIGURA 1

TITULO FIGURA



res y un hombre, con mediana de edad de 60 años (rango: 44-76 años) y mediana de evolución de AR de 8 años (rango: 4-29 años). La media del DAS28 previa al inicio de tratamiento fue de  $6.7 \pm 1.4$ , lo que indica una actividad de la enfermedad no controlada y refractaria a los tratamientos biológicos previos.

**Evaluación de la respuesta clínica**

Tres de los pacientes (2, 3 y 4), mostraron buena respuesta al tratamiento, con un descenso del DAS28 en el último ciclo administrado respecto al basal de -3.14, -3.04 y -2.47, respectivamente. Esto se corresponde con una respuesta ACR50 para los pacientes 2 y 4, y una respuesta ACR20 para el paciente 3. A pesar de ello, ninguno presentó criterios EULAR de respuesta satisfactoria, dado que todos seguían presentando un DAS28 inadecuadamente elevado tras tratamiento. Otros dos pacientes (1 y 7) presentaron una mejoría más discreta, con un descenso del DAS 28 respecto al basal de -1.86 y -1.04, respectivamente. Dos pacientes (5 y 6) no presentaron cambios clínicamente relevantes, con un descenso del DAS28 de -0.49 en el primero y un aumento de 0.5 en el segundo.

En la Fig. 2A, 2B y 2C se representa la evolución de las medias de cada uno de los parámetros de actividad a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento, observan-

do un descenso en todos los índices, que se mantienen a largo plazo. Aunque el análisis estadístico está limitado por el escaso tamaño de la muestra, se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al descenso en la media del DAS 28 tras el primer ciclo ( $5.1 \pm 1.2$ ) respecto al basal ( $6.7 \pm 1.4$ ), con  $p=0.039$

**Efectos Adversos**

En nuestra experiencia el tratamiento con rituximab se mostró como un procedimiento seguro. Tan sólo se observó como evento adverso grave durante su uso un caso de neumonía por Legionella. No se desarrolló ninguna reacción relacionada con la infusión del fármaco.

**DISCUSIÓN**

Tras la consolidación de las terapias anti-TNF como tratamiento de alta eficacia en la AR, ha ido surgiendo a lo largo de estos años un grupo de pacientes refractarios a estos tratamientos biológicos. Junto a esto, van apareciendo en la práctica clínica nuevas moléculas dirigidas a inhibir otros aspectos en la patogenia de la inflamación en la AR, como Rituximab (anti-CD20) y Abatacept (Inhibidor de la co-estimulación CTLA4Ig). En este sentido, está por ver qué lugar ocupan respecto al resto de terapias conocidas.

Rituximab ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la AR en varios ensa-

yos clínicos aleatorizados<sup>1-4</sup>. A pesar de ello, no disponemos de datos fehacientes respecto a su eficacia clínica en ese subgrupo de pacientes con enfermedad activa y no controlada a pesar del uso de varios FAMEs, inmunosupresores y anti-TNFs, y en los que rituximab es probablemente una de las pocas opciones terapéuticas que restan. En este sentido, se han publicado recientemente dos trabajos<sup>8,9</sup>, que demuestran una buena respuesta del tratamiento con rituximab en estas condiciones clínicas.

Tampoco disponemos de evidencia clínica que compare la eficacia de rituximab frente a los fármacos inhibidores del TNF- $\alpha$ . Un estudio prospectivo reciente con 116 pacientes<sup>10-12</sup> sugiere que el tratamiento con rituximab es más efectivo que el cambio a otro anti-TNF en pacientes con AR activa tras el uso de un primer fármaco anti-TNF.

En este estudio hemos presentado nuestra experiencia con rituximab en el tratamiento de siete pacientes con AR refractaria, como tratamiento de uso compasivo previo a su indicación formal en España en enero de 2007. Nuestros resultados confirman que rituximab es un tratamiento eficaz, capaz de conseguir una mejoría clínica significativa en pacientes que habían sido refractarios a otros tratamientos biológicos. Aún así, algunos pacientes no presentaron una respuesta satisfactoria, persistiendo en éstos una actividad no bien controlada.

Hay que insistir en que estos resultados están obtenidos de un grupo de pacientes especialmente complejos, con una enfermedad grave no controlada a pesar del uso de múltiples tratamientos, incluyendo varios anti-TNFs. Por lo tanto, es de esperar que un uso menos restrictivo del tratamiento con rituximab consiga unos mejores resultados en cuanto a control de la actividad clínica. En este sentido, hemos de esperar los resultados de los ensayos que vayan surgiendo para conocer el verdadero valor de estas nuevas terapias.

**CONCLUSIONES**

El tratamiento con rituximab se plantea como una alternativa terapéutica segura y eficaz en la AR refractaria que no ha respondido al tratamiento previo con varios

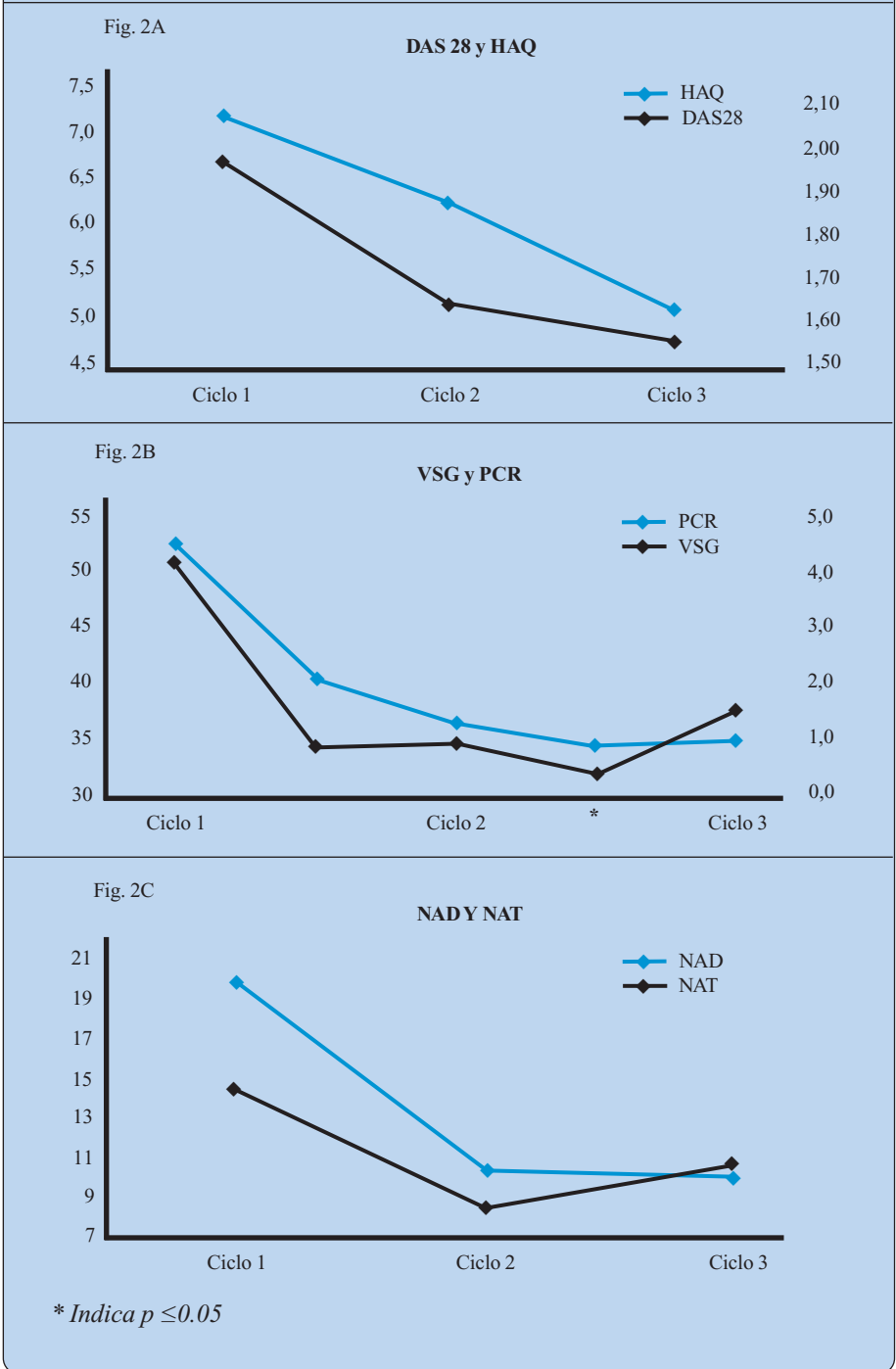
anti-TNF. Los resultados en cuanto a mejoría clínica obtenidos en nuestra experiencia clínica particular están condicionados por la selección previa de unos pacientes con especial severidad de la enfermedad.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
- 2.- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1390-400.
- 3.- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81.
- 4.- Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Dec;45(12):1505-13.
- 5.- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-Ray Reader-Blinded Randomized Controlled Trial of Tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun 8.
- 6.- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2817-29.
- 7.- Cohen SB. Updates from B Cell Trials: Efficacy. *Rheumatol Suppl.* 2006 May;77:12-7.
- 8.- Henes JC, Richter C, Kanz L, et al. B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractant to multiple TNF blockers and the interleukin 1 receptor-antagonist anakinra : Good responses in an extreme negative selection. *Rheumatol Int.* 2007 Jun 12.
- 9.- Jois RN, Masding A, Somerville M, et al. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jun;46(6):980-2.
- 10.- Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor

**FIGURA 2**

**EVOLUCIÓN DE LA MEDIA DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE ACTIVIDAD (DAS28, VSG, PCR, NAD Y NAT) A LO LARGO DE LOS TRES PRIMEROS CICLOS. CICLOS 4 Y 5 TIENEN UN NÚMERO INSUFICIENTE DE PACIENTES.**



agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1417-23.

11.- Brulhart L, Ciurea A, Finckh A, et al. Efficacy of B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor alpha agents: an open-label observa-

tional study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1255-7.

12.- Higashida J, Wun T, Schmidt S, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* 2005 Nov;32(11):2109-15.